AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT FREIBURG i. Br.

Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an der isolierten Bronchialmuskulatur.

ALS

HABILITATIONSSCHRIFT

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
UNIVERSITÄT FREIBURG i. Br.

VORGELEGT VON

Dr. PAUL TRENDELENBURG.

LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1912.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT FREIBURG i. Br.

Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an der isolierten Bronchialmuskulatur.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

ALS

HABILITATIONSSCHRIFT

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT FREIBURG i. Br.

VORGELEGT VON

Dr. PAUL TRENDELENBURG.

LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1912.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545315_0095

Die ersten eingehenden Untersuchungen über die Tätigkeit der Bronchialmuskulatur brachten Beer[1]) und Einthoven[2]). Vor den Arbeiten dieser Autoren (die ausführliche Zusammenstellung der einschlägigen Literatur findet sich bei Beer und Dixon u. Brodie[3]) war über die Bronchialmuskeln nicht viel mehr bekannt, als daß sie sich auf Vagusreiz zusammenziehen (Williams[4]) 1840), und daß sie eine tonische Innervation besitzen (Hermann, Donders), und selbst diese wenigen Tatsachen konnten von mehreren Autoren, die sich mit der Funktionsprüfung der Bronchialmuskulatur beschäftigten, nicht bestätigt werden (Rosenthal, Wintrich). Erst durch die verbesserte Methodik der Beerschen und Einthovenschen Versuche ließen sich die früheren positiven Befunde endgültig bestätigen, und die experimentellen Grundlagen für die Annahme eines Bronchialmuskelkrampfes im asthmatischen Anfall bringen. Einthoven untersuchte weiter die Wirkung einiger Gifte auf die Muskulatur der Bronchien. Eine Vereinfachung der Einthovenschen Methode, bei der die Lumenveränderungen der Bronchialwege an den Variationen des Atemdruckes in der Trachea während einer bestimmten Phase der konstant gehaltenen künstlichen Respiration gemessen wurde,

1) Th. Beer, Über den Einfluß der peripherischen Vagusreizung auf die Lunge. Archiv f. (Anatomie und) Physiologie, 1892, Supplementband S. 101.

2) W. Einthoven, Über die Wirkung der Bronchialmuskeln, nach einer neuen Methode untersucht, und über Asthma nervosum. Pflügers Archiv 1892. Bd. 51, S. 367.

3) W. E. Dixon und T. G. Brodie, Contributions to the physiology of the lungs. Part. I. The bronchial muscles, their innervation and the action of drugs upon them. Journal of physiology. 1903, Bd. 29, S. 97.

4) Nach Dixon und Brodie.

brachte die Arbeit von Dixon und Brodie, die statt des Atemdruckes im zuführenden Luftwege das Atemvolumen eines in ein Onkometer eingeschlossenen Lungenlappens registrierten. Sie bestätigten und erweiterten die Einthovenschen Resultate, aber die Deutung ihrer Befunde bietet ebenso wie die Einthovens Schwierigkeiten, die dadurch bedingt sind, daß beide Methoden keine reinen Kontraktionskurven der Bronchialmuskulatur aufzeichnen. Denn der Ausschlag des Einthovenschen Manometers und zum Teil auch des Onkometers von Dixon und Brodie wird durch die Einflüsse der Zwerchfellbewegung und besonders durch die pulsatorisch wechselnde Füllung der Blutgefäße der Alveolen und Bronchiolen gestört.

Es war daher zu erwarten, daß in manchen Fragen über das Verhalten der Bronchialmuskulatur ein ähnlicher Fortschritt, wie er in der Kenntnis der Gefäßmuskulatur oder der Muskulatur des Darmes durch das Studium am isolierten Organ erhalten ist, erreicht werden könnte, wenn es gelang, die von Einthoven und anderen am Organsystem begonnenen Untersuchungen an dem aus dem Körper herausgenommenen Einzelorgan weiter fortzuführen. Bisher liegen derartige Versuche, die isolierte Bronchialmuskulatur in ihrem physiologischen und pharmakologischen Verhalten zu beobachten, nicht vor.

Methodik.

Ein geeignetes Material für die Untersuchung der isolierten Bronchialmuskulatur bieten die Lungen frisch geschlachteter Rinder. Aus der Lunge wird sofort nach der Herausnahme aus dem Körper ein Stück, das einen mittelgroßen, etwa 1—2 cm im Durchmesser weiten Bronchialast enthält, herausgeschnitten und in eine körperwarme Ringerlösung [1]) enthaltende Thermosflasche gegeben. Möglichst bald wird der knorpelhaltige Bronchus aus dem Lungengewebe herauspräpariert und sein Lumen wird mit Ringerlösung gründlich ausgespült, da in ihm häufig bei der Schlachtung aspirierter Mageninhalt enthalten ist. Wenn man den freipräparierten und gereinigten Bronchus in eiskalter luft- oder sauerstoffgesättigter Ringerlösung aufbewahrt, so bleibt seine Muskulatur für die thermischen oder pharmakologischen Untersuchungen meist 2—3 Tage lang gut brauchbar, für die Versuche über das Verhalten der Bronchialmuskeln gegen elektrische Reize eignen sich jedoch nur ganz frische dauernd in

1) Die Zusammensetzung der für die folgenden Versuche verwendeten Ringerlösung war: Natriumbikarbonat 1,0, Calciumchlorid 1,0, Kaliumchlorid 0,75. Natriumchlorid 80,0, dest. Wasser 10 Liter.

körperwarmer Ringerlösung gehaltene Präparate. Eine Umspülung des in Eis-Ringer liegenden Präparates mit Sauerstoff ist nicht notwendig, das Sauerstoffbedürfnis der bis gegen 0 Grad abgekühlten Bronchialschleimhaut und Muskularis ist offenbar sehr gering.

Zur Herstellung des Muskelpräparates wird von einem mindestens 1 cm im Durchmesser weiten Bronchus ein etwa 1/2 cm breiter Ring herausgeschnitten; dieser wird an einer Stelle geöffnet und mit einer Scheere werden die Knorpelplatten von der Rückseite der Schleimhaut und Muskularis vorsichtig entfernt, so daß ein etwa 1/2 cm breiter und 1 1/2 cm (oder mehr) langer Streifen von Schleimhaut und Muskulatur (im folgenden = Muskelstreifen) erhalten wird. Ringstreifen, deren Knorpel nicht fortgenommen wurde, geben zwar im Prinzip dieselben Ausschläge wie isolierte Muskelstreifen, aber die Exkursionen des Schreibhebels sind so gering, daß der Einfluß schwach wirkender Reize sehr schlecht zu beobachten ist. Der Muskelstreifen wurde mit Faden zwischen einem rechtwinklig abgebogenen Glasrohr, das an einen Stativ befestigt war und durch dessen Lumen die Zuleitung von Luft oder Sauerstoff erfolgte, und dem durch Gegengewicht an der Achse genau ausbalanzierten Schreibhebel fixiert. Das Ende des Glasstabes mit dem Präparat tauchte in ein Becherglas mit 30 ccm Ringerlösung, die durch ein Wasserbad auf der gewünschten Temperatur gehalten wurde. Es ist für die Haltbarkeit des Präparates ohne jeden Einfluß, ob Sauerstoff oder Luft zur Durchspülung der Ringerschen Flüssigkeit verwendet wird. Die Länge des Muskelstreifens betrug stets 1,5—2 cm. Der Schreibhebel vergrößerte, wenn nicht anders angegeben, die Änderungen der Muskellänge bei allen Kurven im Verhältnis 1:15.

Das suspendierte unbelastete Präparat hat, nachdem es in die körperwarme Ringerlösung gebracht ist, die Tendenz, sich langsam zu verkürzen. Diese Tonuszunahme läßt sich nun leicht mit Hilfe eines auf dem freien Hebelarm reitenden Gewichtes verhindern und, wenn die Belastung richtig gewählt ist, beharrt der Muskel bei konstanter Temperatur dauernd im gleichen Längenzustand. Um diesen Gleichgewichtszustand zu erreichen, ist eine Belastung des Hebels nötig, die dem Zug eines Gewichtes von etwa 3/4 bis 5 g am Muskel entspricht. Die Stärke der Belastung ist für jedes Präparat ohne erkenntlichen Grund verschieden. Aus diesem geringen Übergewicht des freien Hebelarmes folgten Schwierigkeiten bei der Registrierung der Hebelausschläge auf dem berußten Papier des Kymographion; die Schreibspitze blieb sehr leicht an den feinsten Unebenheiten der Schreibfläche hängen, sodaß die Kurve treppenförmigen Anstieg und

Abfall vortäuschte. Dieser Übelstand ließ sich leicht dadurch verhindern, daß auf dem Experimentiertisch der Klöppel einer elektrischen Klingel, deren Glocke abgeschraubt wurde, dauernd in Bewegung gehalten wurde. Die feinen Schwingungen, die sich vom Klingelwerk auf Tisch und Stativ fortsetzen, genügen, um die Kurvenschreibung, auch wenn die Belastung des Präparats unter 1 g bleibt, nahezu einwandfrei zu machen.

Tonus und Rhythmizität.

Das mit dem Reitergewicht ins Gleichgewicht gebrachte Präparat befindet sich im Zustand einer dauernden tonischen Kontraktion. Wird der Muskelstreifen durch die weiter unten hin zu erwähnenden tonusherabsetzenden Mittel völlig erschlafft, so kann er sich dabei um die Hälfte und mehr der anfänglichen Größe verlängern. Der Dauertonus des in körperwarmer Ringerlösung suspendierten Muskels ist also recht beträchtlich. Im Organismus sind, wie oben erwähnt wurde, die Bronchialmuskeln und nach Kahn [1]) die Muskularis der pars membranacea der Trachea tonisch kontrahiert und zwar wird dieser Tonus vom Vaguszentrum aus unterhalten, er schwindet auf Vagotomie. Ob die Muskulatur nach Ausschaltung des Vaguszentrums in vivo noch einen Eigentonus besitzt, ist nicht untersucht.

Einthoven und später Dixon und Brodie stellten auf Grund ihrer Kurven die Theorie von der rhythmischen Tätigkeit der Bronchialmuskeln auf. Ebenso beobachtete Kahn an der Muskulatur der Trachealwand spontane Schwankungen. Da nach Einthoven die rhythmischen Kontraktionen unabhängig vom Vaguszentrum sind und ihre Ursache in der Muskelsubstanz selbst zu suchen ist, war zu vermuten, daß auch die isolierten Bronchialmuskeln rhythmische Kontraktionen zeigen würden. In den sehr zahlreichen Experimenten konnte aber niemals eine rhythmische Schwankung der Länge der Muskelstreifen beobachtet werden; die Kurve verläuft bei gleichbleibender Temperatur und richtiger Belastung vollkommen gradlinig und parallel der Abszisse. Einzelne feinste Wellen, die gelegentlich auf den Kurven zu sehen sind, beruhen auf kleinen Störungen der Faden- und Hebelübertragung durch die Erschütterung des Klopfers oder die platzenden Luftblasen. Wurde die Klopfvorrichtung und Luftdurchleitung abgestellt, so zeigte sich niemals eine Spur von spontaner rhythmischer Kontraktilität. Ebensowenig tritt eine rhythmische

1) R. H. Kahn, Zur Physiologie der Trachea. Archiv für (Anatomie u.) Physiologie 1907, S. 398.

Kontraktionsreihe auf Zusatz von Giften, deren rhythmizitätfördernden Einfluß wir vom Darm, Uterus oder Gefäßstreifen kennen, auf.

Wie sind nun die Befunde der genannten Autoren zu erklären? Bei Einthoven und Dixon und Brodie besaß die registrierende Apparatur eine relativ große Masse, und da auf diese zwei unabhängig voneinander verlaufende Schwingungssysteme, einerseits die Atemdruck- oder Lungenvolumschwankungen und andererseits die die Lungen durchlaufenden Pulswellen einwirkten, liegt die Möglichkeit von Interferenzerscheinungen zwischen den Wellen der beiden Systeme vor. Es scheint mir sehr wahrscheinlich, daß ein Teil der „rhythmische Kontraktionen" zeigenden Kurven der Einthovenschen Arbeit (z. B. 18 u. 29) durch solche Interferenzerscheinungen bedingt sind. Dixon und Brodie weisen selbst auf den Einfluß der Interferenz auf den Kurvenverlauf hin, aber auch bei stillstehendem Kreislauf zeigten sich in ihrem Versuche spontane rhythmische Verengerungen der Bronchialwege, so daß sie eine Rhythmizität der Bronchialmuskulatur für erwiesen halten. Nach meinen stets negativen Resultaten an den isolierten Muskeln glaube ich, daß diese postmortalen rhythmischen Schwankungen nicht auf echter Spontaneität beruhen, sondern eine sekundäre Folge wechselnder Kohlensäurespannung, Temperatur oder Narkosentiefe sind. Jedenfalls ist es kaum angängig, aus den Kurven der erwähnten Autoren auf peristaltische Bewegung der Bronchialmuskulatur zu schließen. Für eine solche fehlt jeder Anhaltspunkt; weder auf den Kurven des Lungenvolumens noch auf denen des Atemdruckes kann sie zum Ausdruck kommen, ebensowenig wie die normale Darmperistaltik das Gesamtvolum des Darmes beeinflußt. Die Resultate von Dixon und Brodie und von Einthoven können nur für eine gleichzeitig am ganzen Bronchialbaum einsetzende Verengerung sprechen und eine solche muß einen in der ganzen Ausdehnung gleichzeitig angreifenden Reiz zur Bedingung haben, der, wie erwähnt, in der Kohlensäuretension des Blutes, dem Gehalt des Blutes und der Luft an Anästhetikum und der Temperatur der Atemluft zu suchen sein dürfte.

Der Einwand, daß bei der Entfernung der Knorpelwandung für die Rhythmizität notwendige Ganglien mitgenommen sein könnten, ist hinfällig, da auch bei feineren, knorpelfreien Bronchialringen und bei solchen, deren Knorpelwand nicht entfernt wurde, keinerlei rhythmische Verkürzungen zu beobachten sind.

Die Bronchialmuskulatur zeigt normaliter keine spontanen Kontraktionen, noch erfolgen solche auf Dehnungsreiz. Bekanntlich haben zahlreiche glatte Muskeln, die die Fähigkeit rhythmischer Kon-

traktilität besitzen, auch die Eigenschaft, auf Dehnung mit einer Kontraktion zu antworten. Sokoloff und Luchsinger[1]) stellten am Ureter die Abhängigkeit der Kontraktionen vom Dehnungszustand fest. Biedermann[2]) fand an den Krebsscherenmuskeln, Schultz[3]) am Froschmagenmuskel Kontraktion auf Dehnung. Straub[4]) beobachtete dasselbe an der Regenwurmmuskulatur, Bayliss[5]) am Blutgefäßstreifen und v. Brücke[6]) am Kropfmuskel der Aplysia. Die Ringmuskulatur der Bronchien hingegen besitzt diese Eigenschaft so vieler glatter Muskeln, sich auf Dehnungsreiz zu kontrahieren, ebensowenig wie eine Rhythmizität: auf kürzere oder längere Dehnung folgt nie eine Zusammenziehung, im Gegenteil geht der Muskel infolge unvollkommener Elastizität nicht einmal in den ursprünglichen Verkürzungszustand zurück.

Thermische Reizung.

Wie schon oben erwähnt wurde, zeigen sich bei dem Einbringen des Muskelstreifens in die körperwarme Ringerlösung stets starke Veränderungen des Tonus. Ehe der Einfluß thermischer Reize genauer beschrieben werden soll, sei die prinzipielle Frage, ob die Form der registrierten Kontraktions- und Dehnungskurven des Muskelquerstreifens ohne Einschränkung auf die Bewegungen des Bronchialmuskelschlauchs übertragen werden kann, erörtert. Es war möglich, daß der Einfluß thermischer oder chemischer Reize auf den zylindrischen Gesamtbronchus dadurch ein anderer als auf das Ringpräparat wäre, daß neben der bei der angewendeten Methode allein verzeichneten Tätigkeit der Ringmuskelfasern eine solche von longitudinal angeordneten Muskelbündeln hinzukäme. Über die anatomische Anordnung der Muskelfasern orientiert Oppel[7]), aber es ist aus den bei ihm referierten

1) O. Sokoloff und B. Luchsinger, Zur Physiologie der Ureteren. Pflügers Arch. 1881. Bd. 26. S. 464.

2) W. Biedermann, Über die Innervation der Krebsschere. Sitzungsbericht der Kaiserl. Akademie der Wissenschaften. Wien 1886. Bd. 95. Zitiert nach Straub.

3) P. Schultz, Die längsgestreifte (glatte) Muskulatur der Wirbeltiere. Arch. f. (Anatomie u.) Physiologie 1897. S. 307.

4) W. Straub, Zur Muskelphysiologie des Regenwurms. Pflügers Arch. 1900. Bd. 79. S. 379.

5) W. M. Bayliss, On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. Journal of Physiology 1902. Bd. 28. S. 220.

6) E. Th. v. Brücke, Zur Physiologie der Kropfmuskulatur von Aplysia depilans. Pflügers Arch. 1905. Bd. 108. S. 192.

7) A. Oppel, Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Wirbeltiere. 6. Teil Atmungsapparat. Jena 1905. S. 592ff.

Untersuchungen nicht mit Bestimmtheit zu ersehen, ob neben reinen Querfasern nicht auch in der Längsrichtung verlaufende Bündel in Betracht kommen. Durch ein einfaches physiologisches Experiment läßt sich nun zeigen, daß dies nicht der Fall ist, sondern daß die am Ringpräparat erhaltenen Resultate einen direkten Schluß auf den Effekt am unverletzten Bronchus zulassen. Wird neben dem Ringmuskelpräparat ein aus der Bronchialwand herauspräparierter Längsstreifen in derselben Weise wie jener registriert, so zeigt auf Zusatz von Giften, die den Muskeltonus ändern, nur der Querstreifen eine Zu- oder Abnahme seiner Länge, während am Längsstreifen durch dieselben Gifte nicht die geringste Änderung seiner Ausdehnung verursacht wird (vgl. Fig. 1). Hiernach scheint mir sicher, daß die Mus-

Fig. 1.
Präp. etwa 2 Stunden alt. Temp. 38,5° C
a) Kurve eines Querstreifens, Belastung 0,8 g.
b) Kurve eines Längsstreifens, Belastung 2,0 g.
Am Anfang der Kurve die zu a und b gehörenden Hebelkreisbogen. Zeitmarkierung in Minuten. Bei der ersten Marke wurde zu beiden Präp. 1 mg Pilocarpin HCl in 0,2 ccm, bei der zweiten Marke 1 mg Atropin. sulf. in 0,2 ccm in die Ringerlösung zugegeben. Nur der Querstreifen zeigt Kontraktion und Erschlaffung.

kulatur der verwendeten Rinderbronchien eine rein quer verlaufende Anordnung hat, und daß die am Querstreifen gewonnenen Resultate einen direkten Rückschluß auf den Effekt der entsprechenden Reize am ganzen Bronchialbaum erlauben.

Der Einfluß thermischer Reize auf die Bronchialmuskulatur ist abhängig von der Geschwindigkeit der Wärmeänderung und von der absoluten Temperatur, bei der der Reiz einsetzt. Bei langsam verlaufender thermischer Reizung, d. h. bei einer Temperaturzunahme von etwa 1 Grad in 1—2 Minuten, finden sich Verhältnisse, die auf Fig. 2 schematisch wiedergegeben sind. Wird der Muskel von 7 oder 10 Grad ausgehend langsam erwärmt, nachdem sein Tonus mit Hilfe des Reitergewichtes ausgeglichen wurde, so folgt bis 20—24 Grad C eine allmählich verlaufende mäßige Dilatation. Bei dieser Temperatur tritt ein Umschlag ein, das Präparat zeigt eine viel rascher verlaufende und stärkere Tonuszunahme, die bei etwa 30 Grad aufhört und bei etwa 32 Grad in eine Erschlaffung übergeht. Die Stärke dieser Dehnung bei Erwärmung über 32 Grad ist sehr verschieden, häufig

hat der Muskel bei 40 Grad eine größere Länge erreicht als er bei 10 Grad hatte, oft ist die zweite Dehnung nur gering. Wird über 40 Grad weiter erwärmt, so nimmt die Verlängerung des Muskels, allmählich langsamer werdend, weiter zu bis 64 Grad. Hier erfolgt ein scharfer Knick in der Kurve, der Muskel zieht sich schnell und sehr stark zusammen. Bei der Abkühlung von 40 Grad abwärts ist der Kurvenverlauf ein einfacher: der Muskel dehnt sich dauernd nur in unerheblichem Maße aus.

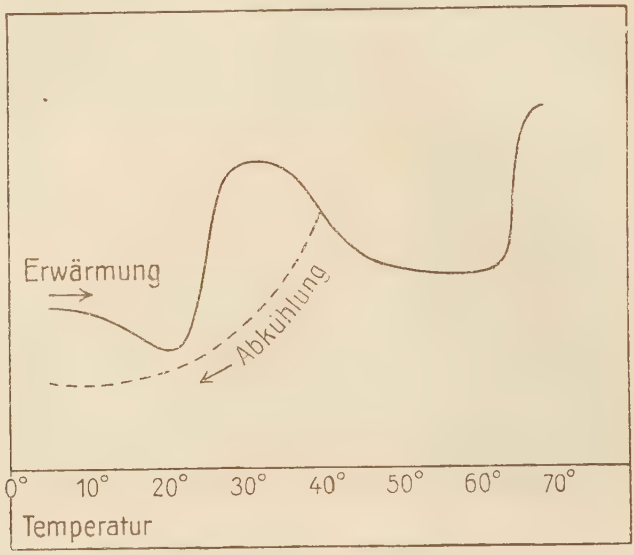

Fig 2.

Schema der Kontraktionskurve des Muskels bei langsamer Erwärmung von 5—69° (———) und bei langsamer Abkühlung von 40—5° C (.....)

Für die folgenden Versuche ist ein Punkt bemerkenswert, nämlich, daß innerhalb der „physiologischen" Temperaturen, d. h. zwischen etwa 35—40 Grad C, jede langsame Temperaturänderung gleich welcher Richtung, eine geringe Erschlaffung des Muskels verursacht, man muß also speziell bei der Prüfung schwach wirkender tonusherabsetzender Substanzen für gute Temperaturkonstanz sorgen. — Erwähnt sei, daß nicht stets die geschilderte typische Kurve erhalten wird, häufig fehlt die zweite Erwärmungsdehnung, ganz konstant ist aber die Tonuszunahme bei Erwärmung von 22—30 Grad.

Ein Überblick über die an den glatten Muskeln der verschiedenen Organe bei thermischer Reizung erhaltenen Resultate lehrt, daß stets ein typisches Verhalten gefunden wurde, aber die verschiedenen Muskelsorten keine gleichgerichtete Aenderung ihres Tonus zeigen.

So fand z. B. Cow[1]) am Carotisstreifen eine leichte Tonusabnahme von 12—25 Grad. Es folgte eine kurze Kontraktion, über 40 Grad trat stärkere Erschlaffung ein, die bei 45—50 Grad in Verkürzung überging. Dagegen beobachtete de Zilwa[2]) am Retractor penis bei langsamer Erwärmung von 15 auf 60 Grad eine dauernde Dehnung, bei Abkühlung von 40 Grad eine Tonuszunahme. Nur die Hitzekontraktion setzt ebenfalls bei 65 Grad ein. Ebensowenig wie mit diesen Resultaten am Retractor penis stimmen die Längenveränderungen der glatten Muskeln der Bronchien mit denen anderer untersuchter Organe überein.

Fig. 3.

Präp. 8 Stunden alt. Belastung? Rasche Erwärmung: Hysteresis und Fehlen der zweiten Wärmedilatation. Rasche Abkühlung: der Kältereiz bewirkt anfängliche Kontraktion.

Das Bild der Kontraktionskurve ist ein anderes, wenn die Potentialdifferenz des thermischen Reizes eine größere ist. Wie Fig. 3 zeigt, sind wohl infolge der bei thermischen Reizen bekanntlich besonders ausgeprägten Hysteresis die einzelnen Phasen der Kurve stark verschoben. Die Tendenz, in der von der einwirkenden Kraft verur-

1) D. Cow, Some reactions of surviving arteries. Journal of Physiology 1911. Bd. 42. S. 125.

2) L. de Zilwa, Some contributions to the physiology of unstriated muscle. Ibidem, 1901—02. Bd. 27. S. 200.

sachten Bewegungsveränderung zu verharren, ist so stark, daß die auf die anfängliche Dehnung folgende Zusammenziehung erst bei über 40 Grad einsetzt und die zweite Erwärmungsdehnung ganz in Fortfall kommt. Aber nicht nur die Hysteresis macht bei raschen Temperaturänderungen ihren Einfluß geltend, denn auf rasche Abkühlung (Zugeben kalter Ringerlösung in das Becherglas) wird der Tonus nicht wie bei langsamer Abkühlung sofort vermindert, sondern häufig wirkt die rasche Abkühlung als starker tonussteigernder Reiz und erst später bei niedrigen Temperaturen folgt die definitive Abkühlungsdehnung. Die gesamten Erscheinungen, besonders auch die Tonussteigerung bei plötzlichem Kältereiz treten auch beim atropinisierten Muskel auf. Der Reiz greift (also anders als es Schultz[1]) bei ähnlichen Verhältnissen am Froschmagenmuskelring fand) an den Muskelementen selbst an und nervöse Reflexvorgänge sind auszuschalten. Die Versuche mit rascher Temperaturänderung lehren, daß es nötig ist, bei der Prüfung chemischer Substanzen die zuzufügenden Lösungen auf Temperaturgleichheit mit der Ringerlösung zu bringen.

Elektrische Reizung.

Die Prüfung des Verhaltens der Bronchialmuskulatur auf elektrische Reize gab kein ganz befriedigendes Resultat, denn es gelang mit der gewählten Versuchsanordnung nicht, am Präparat eine genügende Konstanz der Reaktionen auf gleichen Reiz hin zu erhalten, und so war es nicht möglich, den Einfluß pharmakologischer und toxikologischer Eingriffe auf die elektrische Erregbarkeit der isolierten Bronchialmuskulatur zu untersuchen. Ferner gelang es nicht, eine „reine Zuckungskurve“ zu registrieren, da der Muskel auf Induktionseinzelschläge nicht reagierte. Die Kontraktion auf Öffnung des konstanten Stromes kann keine echte Zuckungskurve darstellen, da das Durchströmen des konstanten Stromes nicht ohne Einfluß ist, wie unten gezeigt werden wird. Aber auch die Schließung des konstanten Stromes gibt streng genommen keine einwandsfreie Zuckungskurve, da nach Garten die Schließung des konstanten Stromes nicht einen, sondern mehrere Aktionsströme hervorruft. Nur frische Präparate reagieren auf elektrischen Reiz und auch bei diesen gelingt es schwer, brauchbare Kurven zu erhalten. Bei der Aufbewahrung bei Körperwärme wie bei niederer Temperatur geht die Erregbarkeit gegen elektrischen Reiz bald verloren; nach Verlauf einiger Stunden ist sie fast regelmäßig erloschen. In diesem Punkte zeigt also die Bronchialmuskulatur andere Eigenschaften als sie sonst meist an der glatten Muskulatur

1) P. Schultz, loc. cit.

beobachtet werden. (Sertoli[1]) bemerkt z. B., daß der Retractor penis in der Kälte bis zu 7 Tage lang erregbar bleibt.)

Der in der oben angegebenen Weise präparierte Muskelstreifen wurde zur Reizung in einer feuchten Kammer aufgehängt. Ein etwa 10 cm hoher und 4 cm weiter Glaszylinder wurde senkrecht über einem großen mit Wasser gefüllten Becherglas fixiert; das untere Ende tauchte eben in das Wasser ein. Am unteren Rande des Zylinders ragte ein Glasstab quer in das Lumen, zwischen ihm und dem Schreibhebel wurde der Muskelstreifen so befestigt, daß das untere Ende des Muskels sich etwa 2—3 cm oberhalb des Wasserspiegels befand. Bei Erhitzen des Wassers auf 40—60 Grad stiegen Wasserdämpfe durch den Zylinder auf, und die Wärme im Zylinder ließ sich durch Regulieren der Flamme leicht auf der gewünschten Temperatur halten. Das Thermometer war dicht neben dem Muskel angebracht. Die Elektroden wurden durch zwei seitliche Öffnungen des Zylinders an das Präparat gebracht. Sie bestanden aus amalgamiertem Zinkstab, der in 1 prozentige Zinksulfatgelatine tauchte. Von den mit 0,9prozentiger Kochsalzlösung gekneteten Tonkappen wurde je ein ebenfalls mit physiologischer Kochsalzlösung durchnäßter Baumwollfaden um die Enden des Muskelstreifens geschlungen. Es wurden nur isotonische Zuckungskurven registriert.

Als Stromquelle für die Reizung mit konstantem Strom diente der Stadtstrom, der durch Lampen- und Drahtwiderstände bis auf 30—55 Volt abgeschwächt wurde. Ströme von geringerer Voltzahl waren stets unwirksam, auch 30 Volt oft noch unterschwellig. Bei 40—50 Volt reagierten fast alle Muskelstreifen wenigstens mit einer Öffnungszuckung. Aber selbst die mit hohen Stromstärken erhaltenen Kontraktionen waren sehr klein und die Verkürzung betrug nur wenige Prozent der Anfangslänge. Die Ermüdung setzt ziemlich rasch ein. Selten lassen sich mehr als etwa 5 gleiche Kontraktionen auf gleich starke Reize erhalten.

Der Muskel spricht sowohl auf Schließung und Öffnung wie auf das Durchströmen des konstanten Stromes an. Die Gestalt der Schließungs- und der Öffnungskontraktion ist identisch, ihr Verlauf gleicht der mit faradischer Reizung erhaltenen auf Fig. 4 wiedergegebenen Kurve.

Nach einer längeren Latenz setzt langsam die Kontraktion ein, es folgt ein steilerer Anstieg, der wieder langsamer in die Ruhelage

1) E. Sertoli, Contribution à la physiologie générale des muscles lisses Archives italiennes de biologie. 1883. Bd. 3. S. 78.

übergeht. Die Dauer der Crescente ist verschieden, aber stets beträgt sie mehrere Sekunden. Auf die Verkürzungsperiode folgt eine sehr langsame nahezu gradlinig verlaufende Wiederverlängerung. Der Hebel erreicht die Abszisse erst nach ½ bis mehreren Minuten. Das Verhältnis von Crescente zu Decrescente betrug im Minimum 1 : 4½ (8,2 Sekunden: 35 Sekunden bei einer Schließungszuckung; 37 Grad C, 50 Volt und 5 g Belastung). Nicht selten fehlt die Decrescente vollständig, das Präparat geht unter dem Einfluß des elektrischen Reizes

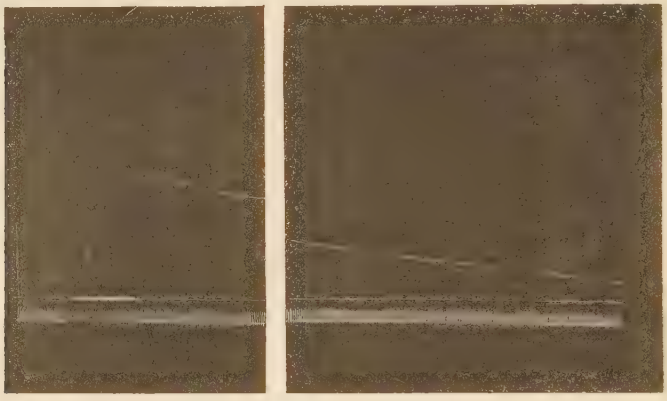

Fig. 4.

Hebelvergrößerung = 25fach, Markierung = ⅕ Sekunde. Temp. 39°, Belastung 5 g. Faradische Reizung. 6 Volt im I-Kreis, 0 cm Rollenabstand. Zwischen den beiden Teilen der Kurve fehlt ein Zeitraum von 30 Sekunden.

lediglich in einen Zustand von höherem Tonus über. Die Reizschwelle für die Öffnungskontraktion liegt bei niederen Stromstärken als für die Schließungskontraktion. Ehe diese auftritt, jedoch bei Stromstärken, die schon regelmäßig eine Öffnungskontraktion bewirken, folgt auf die Schließung des Stromes mit langer Latenz von 0,7 — etwa 3 Sekunden eine geringe langsam verlaufende Erschlaffung des Muskels (vgl. Fig. 5), die auch bei Muskeln, deren Tonus durch Einlegen in eine Atropin-Ringerlösung 1 : 30000 aufgehoben war, beobachtet wurde. Diese Tonusabnahme glatter Muskeln wurde schon von Winkler[1]) am Froschmagenmuskel, von Sertoli[2]) und de Zilwa am Retractor penis gesehen.

---

1) H. Winkler, Ein Beitrag zur Physiologie der glatten Muskeln. Pflügers Arch. 1898. Bd. 71. S. 357.

2) Sertoli, de Zilwa, loc. cit.

Die Latenzzeit ist sehr groß, aber bei den einzelnen Präparaten ist sie nicht ganz konstant. Die der Schließungskontraktion ist größer (0,8 Sekunden) als die der Öffnungskontraktion (im Durchschnitt von 20 Versuchen bei 35—40 Grad C 0,47 Sekunden, im Minimum 0,2 Sekunden[1]). Eine Abhängigkeit der Latenz von der Stromstärke

Fig. 5.
Zeitmarkierung 2 Sekunden, Temperatur 37° C, Belastung 4 g. Tonusabnahme durch konstanten Strom (35 Volt).

und -dauer ließ sich nicht feststellen. Die Temperatur dagegen hatte einen konstanten Einfluß. So betrug die Latenzzeit für die Öffnungskontraktion bei einem mit 4 g belasteten und mit 45 Volt gereizten Muskel

bei 32 Grad — 0,82 Sek.
„ 35 „ — 0,62 „
„ 40 „ — 0,29 „

Unterhalb 29—30 Grad C waren alle Präparate gegen Reizung mit konstantem Strom unempfindlich, die obere Grenze der elektrischen Erregbarkeit wurde nicht festgestellt.

Mit Induktionseinzelschlägen konnten, wie erwähnt, keine Kontraktionen erzielt werden, während die bei kurzer tetanischer Reizung erhaltenen Kurven die gleiche Form hatten wie die bei konstantem Strom registrierten. Die Latenz betrug bei 7 Beobachtungen bei 35—40 Grad im Durchschnitt 1,1 Sekunden (Einthoven fand bei faradischer Reizung des Vagus eine Latenz von 1,2—1,3 Sekunden). Die Latenz ist auch bei Induktionsströmen bei tiefen Temperaturen größer als bei hohen: Muskel, 5 g Belastung, im I-Strom 6 Volt, 0 cm Rollenabstand

bei 43 Grad — 0,96 Sek.
„ 37 „ — 1,42 „
„ 33 „ — 1,97 „

Genauere Bestimmungen über die direkte elektrische Erregbarkeit der Bronchialmuskeln liegen bisher nicht vor. Einthoven stellte fest, daß bei der queren Durchströmung der ganzen Lunge mit Induktions-

1) de Zilwa fand am Retractor penis als Latenzzeiten für die Schließungskontraktion 0,4, für die Öffnungskontraktion 0,2 Sekunden.

strömen eine von ihm nicht im einzelnen untersuchte Verengerung der Bronchien stattfindet. Kahn (l. c.) fand bei direkter faradischer Reizung der Trachea, daß die Muskulatur der pars membranacea eine Latenz von 3—4 Sekunden hat. Die bei ihm (S. 406) wiedergegebene, durch Registrierung des Trachealvolumens gewonnene Kontraktionskurve gleicht der in Fig. 4 abgebildeten Kurve der isolierten Bronchien.

Osmotischer Druck.

Die Bronchialmuskeln zeigen eine auffallende Empfindlichkeit gegenüber Störungen des osmotischen Gleichgewichtes, die sich in Tonusänderungen äußert. Wird der osmotische Druck der umgebenden Ringerlösung dadurch herabgesetzt, daß man in das Becherglas destilliertes Wasser von derselben Temperatur hinzufügt, so erfolgt eine sofort einsetzende, allmähliche Zunahme des Tonus. Um diese zu erzielen, braucht die Salzkonzentration der Spülflüssigkeit nur wenig herabgesetzt zu werden. Eine Verminderung um nur 10 Proz. bewirkt, wie Fig. 6 zeigt, eine beträchtliche Tonuszunahme. Die Geschwindigkeit derselben wächst sehr an, wenn die Verdünnung der Ringer-

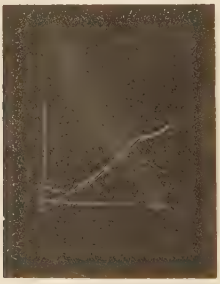

Fig. 6.

Präp. 7 Stunden alt, Belastg. 3 g. Temp. 37° C. Bei der Marke werden zu den 30 ccm Ringerlösung 3 ccm destill. Wasser hinzugefügt. Tonussteigerung.

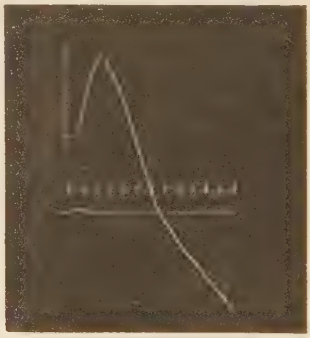

Fig. 7.

Präp. 7 Stunden alt, Belastg. 3½ g, Temp. 39,5° C. Bei der Marke wird die Ringerlösung mit gleich temperiertem dest. Wasser fortgespült.

lösung mit destilliertem Wasser weiter getrieben wird. Das Extrem, eine sofortige kräftige Zusammenziehung, wird erreicht, sobald die ganze Ringerlösung durch destilliertes Wasser ersetzt wird. Und hierbei zeigt sich ein weiteres Phänomen (Fig. 7): der Muskel verharrt nicht in seinem Verkürzungszustand, sondern er geht nach kürzester Zeit in eine sehr starke Dehnung über. Er verhält sich also prinzipiell anders als der quergestreifte Muskel.

Gegen Vermehrung des osmotischen Druckes durch Steigerung der Salzkonzentration ist der Muskel viel weniger empfindlich. Bei Zusatz größerer Mengen hypertonischer Ringerlösung oder Kochsalzlösung folgt eine Dehnung des Muskels, die erst bei Zugabe stark konzentrierter Salzlösung erheblich wird. (Fig. 8.)

Fig. 8.
Präp. 26 Stunden alt, 2¼ g Belastung. Temp. 37,7 °. Zugabe von 6 ccm 10proz. NaCl-Lösung. Dehnung.

Es ergibt sich hieraus, daß bei der Prüfung von chemischen Substanzen diese in isotonischer Flüssigkeit gelöst beizugeben sind, sobald die Lösungsmenge nicht sehr gering ist.

A priori ist es nicht ausgeschlossen, daß durch die Feuchtigkeitsverhältnisse der Atemluft oder deren Salzgehalt eine Verschiebung des osmotischen Gleichgewichts der die Bronchialmuskulatur umgebenden Gewebsflüssigkeit und sekundär der Muskeln selbst stattfinden könnte, und daß durch osmotische Faktoren eine Änderung der Weite der luftzuführenden Wege in vivo eintreten könnte. Die Antwort auf diese Frage läßt sich durch Versuche am isolierten Organ natürlich nicht geben.

Wirkung der Ionen.

Alle Salze wurden aus dem oben angegebenen Grunde in isotonischer Lösung zugefügt. Die Isotonie wurde teils nach den Overtonschen Untersuchungen[1]) auf 0,9 proz. Kochsalzisotonie umgerechnet, teils wurden die von Hamburger[2]) an der Blutkörperchenmethode für Säugetiererythrocyten als isoton erkannten Konzentrationen verwandt, teils wurde, wenn sonst keine Angaben vorlagen, die Isotonie nach den de Vriesschen isotonischen Koeffizienten berechnet.

Ein Überblick der untersuchten Anionen und Kationen zeigt die bei so zahlreichen biologischen Experimenten festgelegte relative Unwirksamkeit der Anionen und die Abhängigkeit der Wirkungsstärke der Kationen von ihrer Wertigkeit.

Die Anionen wurden als Na-Salz zugesetzt. Das Maximum der zugefügten Menge Salzlösung betrug bei allen Salzen ⅓ der Spül-

1) E. Overton, Beiträge zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. I und II. Pflügers Archiv 1902. Bd. 92., S. 115 und 346.

2) H. J. Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre. Wiesbaden 1902.

flüssigkeit; ob die Salze in größeren Quantitäten wirken, wurde nicht untersucht. Ohne jeden Einfluß auf den Tonus des Präparates sind Cl, Br und NO_3; ebenso wie I hat NO_2 schon bei Zugabe von 10 Proz. der Gesamtflüssigkeit eine deutliche Tonussteigerung zur Folge. Die kräftigste Wirkung unter den Anionen äußert SCN, schon 1 ccm der isosmotischen Lösung verursacht Tonussteigerung des Muskels. Die Kontraktion auf Natriumjodid und -nitrit ist mit Rücksicht auf die therapeutische Verwendung dieser Salze beim Asthma bronchiale auffallend und es ist wohl sicher, daß der therapeutisch günstige Effekt nicht auf einer direkten Muskelwirkung beruhen wird. Hierzu sei bemerkt, daß vor kurzem dagegen Pal [1]) berichtete, daß der experimentelle Pepton-Bronchospasmus des Meerschweinchens durch Jodnatrium und Rhodannatrium sowie Natriumnitrit gelöst wird.

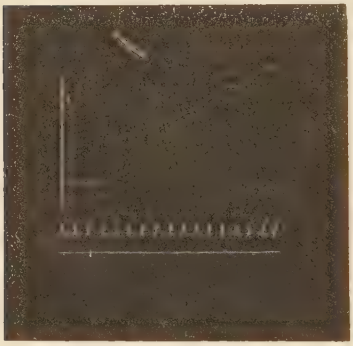

Fig. 9.
Präp. 8 Stunden alt. Belastung 4,5 g, Temper. 39,6°. Zugabe von 6 ccm 2,0 proz. Na I-Lösung.

Fig. 10.
Präp. $1^1/_2$ Stunden alt, Belastung ? Temp. 39,1°. Zugabe von 6 ccm 1,1 proz. $NaNO_2$-Lösung.

Die Kationen sind, wie erwähnt, in der Wirkungsintensität abhängig von ihrer Wertigkeit. Die I-wertigen sind gar nicht oder nur wenig wirksam, die II-wertigen haben alle einen sehr ausgesprochenen Einfluß auf den Muskeltonus. In der Reihe der I-wertigen Kationen sind Na und Li ganz ohne Wirkung, NH_4 hat eine mäßige Tonusabnahme, K hat eine ebenfalls nicht sehr starke Zunahme zur

1) J. Pal, Über toxische Reaktionen der Coronararterien und Bronchien. Deutsche medizinische Wochenschrift 1912. S. 5.

Folge. (Vgl. Fig. 11 und 12.) Vielleicht dürfte die günstige Wirkung des Ammoniumchlorides als Expectorans mit auf seiner broncho-dilatorischen Wirkung beruhen.

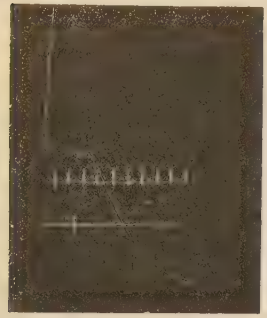

Fig. 11.
Präp. 31 Stunden alt. Belastung 1,25 g. Temp. 38°. Zugabe von 6 ccm 0,8 proz. NH_4Cl-Lösung.

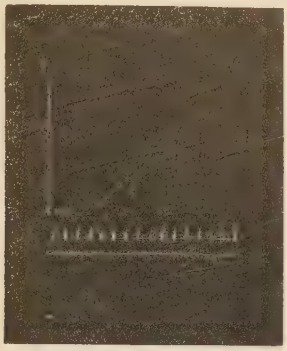

Fig. 12.
Präp. 1 Stunde alt. Belastung 1,75 g Temp. 39,8°. Zugabe von 6 ccm 1,1 proz. KCl-Lösung.

Alle II-wertigen Kationen haben einen recht starken Einfluß auf den Tonus der Bronchialmuskeln. Die Richtung der Tonusänderung ist verschieden; auf Mg, das relativ am unwirksamsten ist, nimmt der Muskel an Länge zu, auf Sr, Ca und Ba verkürzt er sich und zwar verläuft die Verkürzung sehr viel schneller als bei den Anionen. Die Grenzdosen liegen bei den 3 letztgenannten Kationen bei recht kleinen Werten. So bewirkt, wie Fig. 13 zeigt, isotonische Kalziumchloridlösung, in der Menge von $^1/_{30}$ des Volumens der Ringerlösung dieser zugesetzt, einen kräftigen Tonusanstieg (der Ca-Gehalt der Spülflüssigkeit wurde in diesem Versuch um etwa das 4fache vermehrt). Das wirksamste Kation ist Baryum, in einem Falle führten 10 mg Ba, zu 30 ccm Ringerlösung gebracht, eine sehr starke Tonuszunahme herbei. Dixon und Brodie fanden mit ihrer Lungenplethysmographie ebenfalls das Baryum als sehr wirksam, andere der hier angeführten Ionen wurden von ihnen nicht geprüft.

Die individuellen Schwankungen in der Reaktionsintensität sind bei den einzelnen Präparaten zu groß, als daß sich eine bindende Skala der Wirkungsstärke der Anionen und Kationen aufstellen ließe. Das Gesamtresultat läßt sich aber doch mit einiger Sicherheit in folgendem Schema zum Ausdruck bringen:

Anionen: Cl, Br, NO_3 →, NO_2, I ↗, SCN ↑
I-wertige Kationen: Na, Li →, NH_4 ↘, K ↗.
II- „ „ Mg ↘, Sr, Ca ↗, Ba ↑.

Die Richtung der Pfeile soll den Einfluß auf den Tonus andeuten; die Winkelrichtung der Pfeile gibt die Geschwindigkeit der Tonusschwankungen wieder (→ = unwirksam). Dieses Schema, bei dem sich durch eingehendere Versuche die Stellung einzelner Ionen wohl noch etwas ändern würde, läßt zur Genüge erkennen, daß die Ionen in ihrem Einfluß auf die Bronchialmuskeln dieselbe Reihenfolge zeigen, wie sie aus ihrem Verhalten gegen Kolloide und aus manchen biologischen Versuchen bekannt ist. Nach Höber[1]) und Pauli wird die Fällung von Eiweiß in alkalischer Lösung von den Anionen gemäß der Reihe $Cl < NO_3 < Br < I < SCN$ gefördert. Lillie erhielt z. B. beim Studium an Flimmerepithelien dieselbe Reihe, nach demselben Autor gilt sie nach Umstellung von I und SCN auch für die Parthenogenese von Seeigeleiern usw. Nach Overton und Schwarz nimmt die Muskel- und Nervenerregbarkeit unter dem Einfluß der I-wertigen Kationen in folgender Reihe ab: $Na < Li < NH_4 < K$. Die II-wertigen Kationen fällen nach Porges und Neubauer Lezithin in der Reihe $Mg < Ca < Sr < Ba$. Eine ganz ähnliche Anordnung der Anionen und Kationen findet sich bei zahlreichen weiteren kolloid-chemischen und biologischen Versuchsreihen, betreffs der Einzelheiten sei auf Höber verwiesen.

Fig. 13.
Präp. 1 St. alt. Belastung 0,75 g. Temp. 38,4°. Zugabe von 1 ccm 1,2 proz. $CaCl_2$-Lösung.

Für die Tatsache, daß NH_4 und Mg aus der Reihe heraustreten und statt der Tonuszunahme eine starke Dehnung des Muskels bewirken, habe ich keine Erklärung.

Schliesliech wurde noch der Einfluß der OH- und H-Ionen geprüft. Diese zeigen am Muskel eine antagonistische Wirkung. Wasserstoffionen erschlaffen den Muskel; diese Wirkung äußert sich schon

1) Die folgenden Daten stammen aus R. Höber, Physikalische Chemie der Zelle und Gewebe. 3. Aufl. Leipzig 1911.

auf Zusatz von 1—2 ccm $^1/_{10}$ normaler Salzsäure zu den 30 ccm Ringerlösung. Gleichzeitig mit der Tonuserschlaffung schädigen die H-Ionen den Muskel und er spricht auf tonussteigernde Substanzen nicht mehr an. Die Hydroxylionen haben im Gegensatz zu den H-Ionen einen den Muskeltonus kräftig steigernden Effekt. Der Muskel ist gegen die OH-Wirkung sehr empfindlich, denn fügt man von der $^1/_{10}$ normalen NaOH-Lösung etwa 1 Proz. zu der Spülflüssigkeit hinzu, so steigt der Tonus rasch an.

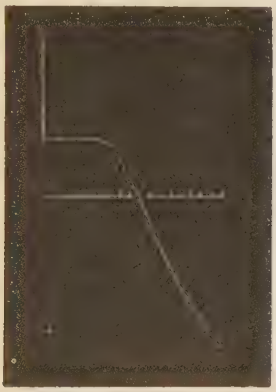

Fig. 14.
Präp. 2 Std. alt, Belastung 3 g, Temp. 37,8 °, 2 ccm $^1/_{10}$ normal HCl zu 30 ccm RL.

Fig. 15.
Präp. 27 Std. alt, Belastung 5 g, Temp. 38,1 °, Zusatz von $^1/_4$ ccm $^1/_{10}$ normal NaOH zu 30 ccm RL. Am Anfang des Tonusanstieges ist die Trommel etwas verschoben.

Wegen dieser Empfindlichkeit der Muskeln gegen Säure und Alkali ist auf genaue Neutralität der Lösungen chemischer Substanzen, die auf den Muskel wirken sollen, zu achten.

Gase.

Wird statt der durch das Becherglas geleiteten Luft Wasserstoff zugeführt, so bleibt der Tonus in den meisten Fällen unverändert, häufig sinkt er ab, dagegen findet sich nie ein starker Anstieg. Die Erstickung durch Sauerstoffmangel führt also zu keiner stärkeren Tonuszunahme. Die Kohlensäure bewirkt hingegen fast regelmäßig eine Kontraktion. Diese ist bei Durchleiten eines Gemisches von 20 Kohlensäure und 80 Sauerstoff noch sehr ausgesprochen, 50 proz. Kohlensäure hat eine augenblickliche starke Tonussteigerung zur Folge. Durch Fortwaschen der CO_2 mit Luft geht das Präparat in größere Dehnung über, diese stellt sich aber auch fast

regelmäßig dann ein, wenn stärkere Kohlensäure-Tension für längere Zeit in der Ringerlösung unterhalten wird. (Vgl. Fig. 16.)

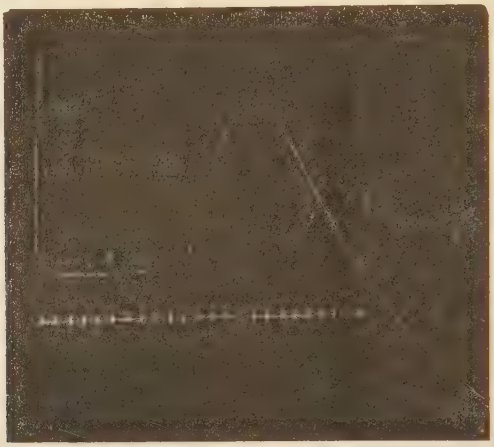

Fig. 16.
Präp. 6 Std. alt, Belastung ? Temp. 40 °.
Durchleitung von Kohlensäure durch die Ringerlösung.

Bei Durchleiten reiner Kohlensäure tritt nicht selten nur eine Tonusabnahme ohne Kontraktion auf, bei Zumengung von Sauerstoff oder Luft zu der CO_2 fehlt dagegen diese anfängliche Kontraktion nie. Wahrscheinlich ist die Erschlaffung ein Ausdruck der Erstickung, da sie ja häufig auch bei Wasserstoffdurchleitung beobachet wird.

Die direkte konstriktorische Wirkung der Kohlensäure auf die Bronchien wurde von Dixon und Brodie in einem Falle gesehen, die Tension der Kohlensäure ist nicht angegeben; Einthoven vermißte eine Kohlensäurewirkung nach Vagotomie, Kahn sah Zusammenziehung der Trachealmuskulatur bei Asphyxie, auch nach Ausschaltung des Vaguszentrums.

Ähnlich wie Kohlensäure hat auch Ammoniak, in Gasform durch die Flüssigkeit oder durch eine feuchte Kammer geleitet oder in wässeriger Lösung der Flüssigkeit zugesetzt, eine komplexe Wirkung: erst tritt Tonusznahme, dann starke Abnahme ein. Aber diese Kurvenform ist nicht ganz regelmäßig, oft ist die Anfangskontraktion gering oder es fehlt die sekundäre Erschlaffung. Diese Inkonstanz erklärt sich wohl aus dem Antagonismus von 2 Kräften, von denen die eine von den tonussteigernden OH-Ionen, die andere von den tonusherabsetzenden NH_4-Ionen gebildet wird.

Narkotika.

Die Wirkung der Narkotika ist keine einheitliche und es lassen sich folgende drei Typen aufstellen, deren Repräsentanten der Äther, das Chloroform und der Alkohol sind. Der Äther hat sowohl in Dampfform wie in Ringerlösung gelöst in das Becherglas gegeben eine reine Erschlaffung des Muskels zur Folge. Chloroform dagegen bewirkt stets eine starke Vermehrung des Tonus, auf diese folgt gelegentlich eine geringe Wiederausdehnung, die aber die Anfangswerte selten erreicht oder überschreitet. Die Schwellenwerte für Äther und Chloroform liegen bei recht niedrigen Dosen [1]). 0,3 Vol. Proz. Äther ist etwa der Grenzwert; 0,6 Vol. Proz. wirkt kräftig tonusherabsetzend, wie Fig. 17 zeigt. Gegen Chloroform ist der Muskel etwa ebenso empfindlich und 0,8 Vol. Proz. genügen, um die auf Fig. 18 wiedergegebene starke Tonussteigerung herbeizuführen.

Fig. 17.
Präp. 1 Std. alt, Belastung 4,2 g, Tem. 39,0°, 5 ccm 4 proz. Äther-RL zu 30 ccm RL = 0,57 Vol. Proz. Äther.

Fig. 18.
Präp. 2 Std. alt, Belastung 1,5 g Tem. 39,1°, 5 ccm 0,6proz. Chloroform-RL zu 30 ccm RL = 0,85 Vol. Proz.

Da nach den Untersuchungen von Spenzer [2]) und Rosenfeld [3]) der Gehalt der Respirationsluft an Äther und Chloroform zur Erzielung einer vollen Narkose etwa 0,35 Vol. Proz. Äther resp. 1,0 Vol.

1) Auch hier sei darauf hingewiesen, daß nicht alle Muskelpräparate die gleichen Schwellenwerte besitzen. Im folgenden sind die Minimal-Schwellenwerte mitgeteilt.

2) J. G. Spenzer. Über den Grad der Äthernarkose im Verhältnis zur Menge des eingeatmeten Ätherdampfes. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1894. Bd. 33. S. 407.

3) M. Rosenfeld. Über die Chloroformnarkose bei bestimmtem Gehalt der Inspirationsluft an Chloroformdämpfen. Ibidem 1896. Bd. 37. S. 52.

Proz. Chloroform dauernd betragen muß, ist bei der raschen Diffusionsgeschwindigkeit von Äther und Chloroform in die Gewebe anzunehmen, daß die Bronchialmuskulatur bei der Inhalationsnarkose regelmäßig Änderungen ihres Tonus zeigt, d. h. daß sich die Luftwege bei Chloroformnarkose verengern, bei Äthernarkose erweitern. Genauere experimentelle Untersuchungen über diese Frage fehlen; bei leichter Chloroformnarkose fand Einthoven keine Veränderungen der Weite der Bronchien. Dixon und Brodie geben sowohl für Chloroform wie für Äther und das unten erwähnte Urethan eine leichte bronchodilatorische Wirkung an.

Alkohol, der Vertreter des dritten Typus, hat bei einer Konzentration von mehr als etwa 2 Proz. eine tonussteigernde Wirkung, auf

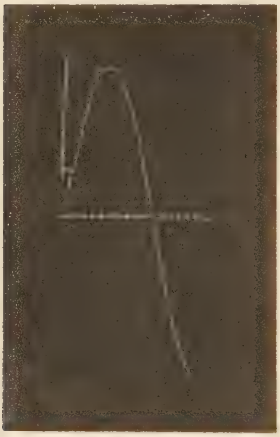

Fig. 19.

Päp. 3 Std. alt, Belastung 1,2 g, Temp. 37,0 , 4 ccm 5 proz. Chloralhydrat-Ringerlösung zu 30 ccm = 0,6 Proz.

Fig. 20.

Präp. 25 Std. alt, Belastung 4 g, Temp. 38,2°, 6 ccm 10 proz. Äthylurethan in 0,9 proz. NaCl-Lösung = 1,7 Proz.

die regelmäßig eine starke Senkung erfolgt, so daß der Hebel die Abszisse überschreitet und die ursprüngliche Ausdehnung des Muskelbandes vergrößert ist. Der Alkoholwirkung gleicht die des Chloralhydrats, doch tritt die Chloralhydratwirkung schon bei kleineren Dosen hervor (Schwelle bei etwa 1/3 Proz.). Einen reinen tonusherabsetzenden kräftigen Effekt hat das Äthylurethan. Schon bei 1/2 prozentiger Lösung kommt es zu starker Tonusabnahme. Der Einfluß einer 1,7 prozentigen Lösung ist in Figur 20 wiedergegeben. — Alle erschlaffenden Narkotika verhindern die nachträgliche Kontraktion

auf tonussteigernde Stoffe. Das Äthylurethan scheint mir nach meinen Versuchen besonders geeignet, in der Therapie des Asthma als Narkotikum verwendet zu werden.

Alkaloide.

Die Alkaloide haben eine einfache tonussteigernde oder herabsetzende Wirkung. Die Änderung des Tonus ist keine vorübergehende, auch bei langandauernder Wirkung der Alkaloide folgt kein Wiederabsinken des neuen Tonus. Auffallend ist, daß die Alkaloidwirkung auch nicht durch Auswaschen reversibel wird. Auf Ausspülen des Becherglases mit frischer gleich temperierter Ringerlösung zeigt der

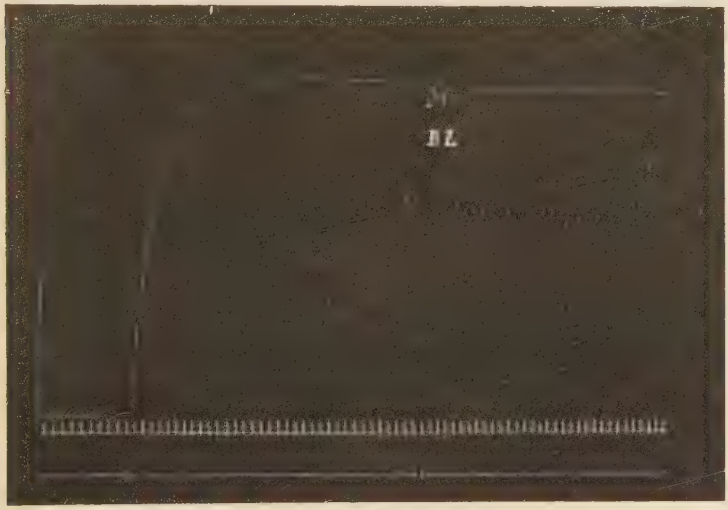

Fig. 21.

Präp. 7 Std. alt, Belastung 4 g, Temperatur 38,0°. Bei der ersten Marke werden 2 mg Pilok. HCl in 0,4 ccm zu 30 ccm RL zugegeben = 1:15000. Bei RL wird die Pilokarpinhaltige Lösung mit frischer Ringerlösung fortgespült.

Tonus meist gar keine oder doch nur ganz geringe Tendenz, zur Anfangsgröße zurückzukehren (cf. Versuch 21). Aus diesem Grunde ist der Muskelstreifen nur für jeweils einen Versuch zu gebrauchen und zu quantitativer Auswertung der an ihm wirksamen Alkaloid ist das Präparat weniger geeignet.

Tonussteigernd wirken Muskarin (aus Cholin dargestelltes salzsaures M.) und Pilokarpin (salzsaures P. von Merck) und zwar ist die Wirksamkeit beider Alkaloide annähernd gleich stark, beide bringen schon bei 1:1000000 die Muskulatur zur Tonuszunahme.

Bei größeren Dosen (1 : 15—30 000) verläuft diese sehr schnell, und die Verkürzung des Präparates kann bis zu 20—30 Proz. der Anfangslänge erreichen. (Wenn wir die Alkaloide auf vollkommen tonusfreie Präparate einwirken lassen könnten, würde die Kontraktion auf sehr viel höhere Prozentwerte ansteigen.)

Nie findet sich am isolierten Bronchialmuskel die von Dixon und Brodie bei Muskarin und Pilokarpin häufig beobachtete anfängliche Dilatation; vielleicht wird dieselbe durch die vasomotorischen, von den Alkaloiden verursachten Störungen vorgetäuscht. Ebenso wie Muskarin und Pilokarpin bringt Arekolin (Arek. hydrochl. von Merck) den Bronchialmuskel zur Kontraktion, seine Wirksamkeit scheint eine noch etwas größere zu sein. Die Latenzzeit der drei kontrahierenden Alkaloide beträgt bei großen Dosen etwa 2—3 Sekunden. Außer bei ihnen sahen Dixon und Brodie noch bei Veratrin und Physostigmin Verengerung der Bronchialwege. Physostigmin war wirksamer selbst als Pilokarpin. Der isolierte Bronchialmuskel des Rindes wird dagegen von diesen Alkaloiden in starker Konzentration (1 : 3000) nicht im geringsten beeinflußt. Auch Protoveratrin, das bekanntlich beim Warmblüter asthmaartige Anfälle von Dyspnoe hervorruft, hat keine direkte Wirkung auf den Bronchialmuskel. 2 mg z. B. erwiesen sich an einem Präparat, das später auf 1 mg Pilokarpin die typische Kontraktion gab, als unwirksam.

Bei den Versuchen, die Wirkung der drei tonussteigernden Alkaloide durch Auswaschen mit Ringerlösung reversibel zu machen, zeigte sich mehrere Male eine eigenartige Erscheinung. Schon oben wurde erwähnt, daß es nicht gelingt, durch Wegspülen des Alkaloids die Tonussteigerung zu beseitigen. Im Gegenteil fand öfters mit dem Ausspülen des Becherglases (durch gleich schnelles Absaugen vom Boden des Becherglases und Zugeben gleich warmer Ringerlösung in das Glas) eine deutliche erneute Kontraktion des Muskels statt, wie in Fig. 22 bei einem Arekolinversuch und Fig. 23 weniger deutlich bei einem Pilokarpinversuch zu sehen ist.

Es muß aber hinzugefügt werden, daß der erneute Anstieg keineswegs regelmäßig erfolgt (so z. B. hatte die Spülung in dem auf Fig. 21 wiedergegebenen Falle keine Kontraktion zur Folge), zum Teil wohl deshalb nicht, weil die Tonusvermehrung unter dem Alkaloideinfluß meist eine maximale ist, was sich auch darin äußert, daß selten eine zweite Alkaloidzugabe eine weitere Kontraktionsteigerung bewirkt. Eine Fehlerquelle könnte in dem Temperaturwechsel der Spülflüssigkeit liegen. Eine Temperaturdifferenz um einige Zehntel-

Grade läßt sich auch bei möglichster Temperaturgleichheit der zufließenden Ringerlösung mit der abfließenden alkaloidhaltigen nicht vermeiden. Aber langsame Temperaturänderung hat nach den oben mitgeteilten Resultaten mit thermischer Reizung nur Tonusabnahme zur Folge, eine rasche, die Steigerung verursachen könnte, läßt sich leicht vermeiden. Da nun weiter das Wiederansteigen nur bei Auswaschversuchen mit den drei Alkaloiden, sonst aber nicht, zur Beobachtung kam, bin ich geneigt, es für eine spezifische Funktion derselben zu

Fig. 22.
Präp. 6 Std. alt, Belastung ?. Temp. 39,7 °. ½ mg Arekolin HCl in 0,5 ccm. Bei RL Spülung mit frischer Ringerlösung.

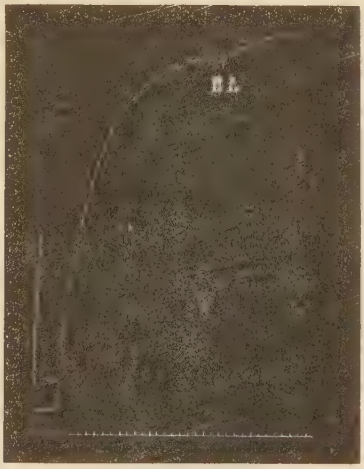

Fig. 23.
Präp. 1 Std, alt, Belastung ? 1 mg Pilokarpin HCl in 0,2 bei RL Spülung mit frischer Ringerlösung.

halten. Und die Erklärung dürfte in der Tatsache liegen, daß ebenso wie das Muskarin [1]) auch das Pilokarpin und Arekolin Reizgifte sind und ihre Wirksamkeit während des Ausgleiches eines zwischen reagierendem Element und Umgebung bestehenden Gefälles äußern. Der erste Anstieg des Muskeltonus erfolgt bis zur Herstellung des Gleichgewichtes zwischen Alkaloidgehalt der Muskelzelle und der Ringerlösung und solange dies Gleichgewicht nicht gestört wird, ändert sich der Tonus nicht mehr. Sobald aber durch Fortnahme des Giftes aus der Umgebung, d. h. durch Fortspülen der alkaloidhaltigen Ringerlösung, ein neues Konzentrationsgefäll und zwar in der umgekehrten

1) W. Straub, Zur Kinetik der Muskarinwirkung und des Antagonismus Muskarin-Atropin, Pflügers Archiv 1907, Bd. 119, S. 127.

Richtung — von der Zelle zur Umgebung — gesetzt ist, so tritt eine weitere Kontraktion der Muskelelemente auf, wenn nicht schon durch die erste Giftreizung der Muskel maximal gekürzt war.

Die am kräftigsten tonusherabsetzenden Alkaloide sind das Atropin (A. sulf. Merck) und Adrenalin (Suprarenin. HCl synthetikum). Beide äußern diese Wirkung schon bei Konzentrationen von 1 : 3 000 000, bei größeren Mengen verläuft die Muskeldehnung, wie auf Fig. 24 und 25 wiedergegeben ist, sehr rasch und sie erreicht hohe Grade,

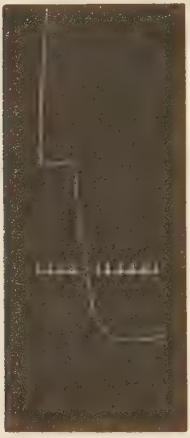

Fig. 24.

Präp. 8 Std. alt, Belastung 2 3/4 g, Temp. 37,5 °; 1 mg Atr. sulf. in 0,2 ccm = 1 : 30 000.

Fig. 25.

Präp. 5 Std. alt, Belastung 2 3/4 g. Temp. 37,0 °; Zugabe von 1/10 mg Supraren HCl (neutralisiert) = 1 : 300 000. Zu den 30 ccm RL sind 3 ccm Rinderserum als Oxydationsschutz gegen Zerstörung des Adrenalins zugesetzt.

denn der Muskel kann sich um mehr als die Hälfte der Anfangslänge ausdehnen. Beide Substanzen lassen den durch die drei erstgenannten Alkaloide gesteigerten Tonus absinken, das Adrenalin weniger vollkommen wie das Atropin. Die bronchodilatorische Wirkung des Atropin war schon durch Einthoven bekannt; der Einfluß des Adrenalin auf den durch Muskarin gesteigerten Tonus wurde ganz kürzlich von Januschke und Pollak [1]) mit der Dixon- und Brodieschen Versuchsanordnung gezeigt, nachdem Kahn schon früher

1) H. Januschke und L. Pollack, Zur Pharmakologie der Bronchialmuskulatur, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 66, S. 205.

die erschlaffende Wirkung des Adrenalin auf die Trachealmuskulatur gefunden hatte.

Kokain (Kokain. HCl. Merck) bringt ebenfalls das Präparat zu starker Erschlaffung, aber es ist viel weniger wirksam als das Atropin und Adrenalin. Bei 1 : 1000 zeichnet der Muskel Kurven, die ganz der Adrenalinkurve gleichen (vgl. Fig. 26). Diese bisher unbekannte [1]) Wirkung des Kokains auf den Bronchialmuskeltonus läßt es sehr wahrscheinlich erscheinen, daß dieses in so vielen Asthmamitteln enthaltene Alkaloid seine günstigen Eigenschaften weniger durch Unterdrücken nervöser Reflexvorgänge, sondern besonders durch seinen direkten Angriff an der Muskulatur selbst äußert. Bei etwa derselben Dosis wie das Kokain hat weiter das Chinin, das seinerzeit von Trousseau in die Asthmatherapie eingeführt wurde, eine tonuserschlaffende Wirkung. Der Kurvenverlauf ist wieder von dem des Adrenalin nicht prinzipiell verschieden. In dem Alkaloid der Ipecacuanhawurzel, dem Emetin (E. HCl. von Merck) besitzen wir ein weiteres (neben dem Ammoniumchlorid) bronchodilatierendes Expektorans. Aber die Grenzwerte liegen bei zu großen Dosen, als daß diese die Bronchien erweiternde Wirkung des Emetin zur Erklärung der Expektoranswirkung herangezogen werden könnte. Erst 1 : 3000 löst die Pilokarpinkontraktion.

Fig. 26.
Präp. 28 Stunden alt, Belastung 4 g, Temp. 41,0°; 30 mg Kokain HCl zu 30 ccm RL = 1 : 1000. Zwischen a und b wurde der Hebel verstellt.

Ebensowenig kommt die muskelerschlaffende Wirkung des Morphins für eine Erklärung seines Einflusses auf asthmatische Zustände in Betracht, denn erst bei 1 : 1000 geht der Bronchialmuskel in Erschlaffung über. Zudem ist zu bemerken, daß Dixon und Brodie mit ihrer Methode auf Injektion großer Morphindosen Kon-

1) Inzwischen ist die bronchodilatierende Wirkung des Kokain ebenso wie des Koffein (siehe weiter unten) auch von Pal bei künstlichem Bronchospasmus des Meerschweinchens beobachtet worden.

striktion der Bronchien sahen. Strychnin hat dieselbe Wirkung wie Morphin. Nikotin (Nicotin. HCl. u. tartar.), das nach Einthoven den konstriktorischen Effekt der Vagusreizung lähmt, hat auf den isolierten Muskel keinerlei Einfluß (1 : 1000), ebensowenig das aus der Asthmatherapie bekannte Lobelin (Lob. sulf. Merck). Bei Dixon und Brodie erweiterte ätherische Lobeliatinktur die Bronchien. Wirkungslos sind weiter Strophanthin und Curarin.

Koffein (Koff. natrio-salicylicum) hat in großen Dosen (1 : 1000) einen der Alkoholwirkung ähnlichen Effekt, es bringt den Muskel zunächst zu mäßiger Verkürzung, diese geht sekundär nach wenigen Minuten in eine weitgehende Erschlaffung über.

Schließlich sei noch erwähnt, daß mit Rücksicht auf die Mitbeteiligung der glatten Bronchialmuskeln bei den Symptomen des anaphylaktischen Shoks mancher Tiere die Reaktion von zwei mit dem anaphylaktischen Shok in Zusammenhang gebrachten Substanzen geprüft wurde. Biedl und Kraus[1]) stellten an Meerschweinchen fest, daß das Pepton shokähnliche Symptome bewirkt, und Januschke und Pollack fanden die bronchokonstriktorische Wirkung auch bei der Katze. Dale[2]) führte die Peptonwirkung auf Anwesenheit des β-Imidazolylaethylamins, eines Histidinspaltproduktes, zurück, das ebenfalls Bronchialkrampf bei der Katze hervorruft. Beide Stoffe, das in frischer Lösung zur Anwendung gebrachte Pepton Witte und das β-I. — verwendet wurde syntetische, von Prof. Windaus dargestellte, Substanz und das Produkt von Hoffmann, La Roche & Co. — brachten den isolierten Bronchialmuskel des Rindes nicht zur Kontraktion.

Ein zusammenfassender Überblick über die von pharmakologischen und toxikologischen Gesichtspunkten aus wichtigeren am isolierten Rinderbronchialmuskel erhaltenen Resultate ergibt, daß die in der Therapie des asthmathischen Bronchospasmus verwendeten Anionen NO_3, NO_2 und I und das Kation Ca nicht primär an der Muskulatur eine Erschlaffung bewirken dürften, während für die die Expektoration fördernde Wirkung des Kation NH_4 eine Erklärungsmöglichkeit in seinem bronchodilatorischen Effekt liegt.

Da die Kohlensäure bei starker Tension fast regelmäßig Tonusabfall des isolierten Muskels verursacht, ist in ihr vielleicht einer der

---

1) A. Biedl, Innere Sekretion 1910, Berlin-Wien.

2) H. H. Dale und P. P. Laidlaw, The physiological action of β-Iminazolylethylamine. Journal of Physiology 1910—11, Bd. 41, S. 318.

den asthmatischen Anfall kupierenden Faktoren zu sehen (Wirkung der Asphyxie).

Die Narkotika Chloroform und Äther beeinflussen den Bronchialmuskel schon in Konzentrationen, die bei der Inhalationsanaesthesie in der Inspirationsluft gefunden werden; ersteres verengert, letzteres erweitert, ebenso wie Urethan, den Bronchus.

Unter den Alkaloiden verursachen diejenigen starke Tonussteigerung des Muskels, die ganz allgemeinpharmakologisch analog einer Reizung des Vagus wirken, und Atropin, dessen vaguslähmende Wirkung bekannt ist, setzt den Tonus kräftig herab und ist Antagonist der tonussteigernden Alkaloide. Außerdem erniedrigen einige als Sympathikus-Reizmittel bekannte Substanzen den Muskeltonus, Adrenalin, Kokain und wohl auch Koffein ist hier einzureihen [1]). Die sympathikotropen Mittel sind weniger starke Antagonisten der tonuserhöhenden Alkaloide als Atropin. Es bleibt unentschieden, ob der Effekt des Chinin und des therapeutisch als Bronchodilatator nicht in Betracht kommenden Morphin, Emetin und Strychnin auf atropinartiger Vaguslähmung oder adrenalinartiger Sympathikusreizung beruht, oder ob sie eine direkte Wirkung auf die Muskelemente besitzen. Auf die „anaphylaktischen“ Gifte Pepton und β-Imidazolylaethylamin reagiert der Bronchialmuskel des Rindes nicht.

1) Hierzu ist zu bemerken, daß nach Dixon und Brodie bronchodilatierende Nerven im Vagus verlaufen. Ihr Ursprung ist jedoch noch unbekannt.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.